Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl

DIE IN VITRO - EMPFINDLICHKEIT VON TRICHOMONAS VAGINALIS GEGEN PHENYLMERCURIBORAT (MERFEN®)

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alexander Bär
aus Luksenburg

Würzburg, 19. Januar 1972

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.Röckl

DIE IN VITRO - EMPFINDLICHKEIT VON TRICHOMONAS VAGINALIS GEGEN PHENYLMERCURIBORAT (MERFEN ®)

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Alexander Bär

aus Luksenburg

Würzburg, 19.Januar 1972

Referent:	Privatdozentin Dr.med. E.Müller
Korreferent:	Professor Dr.med. H.Röckl
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H.Weis

Tag der mündlichen Prüfung:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A.		Einleitung	Seite 1
B.		Material und Methodik	Seite 10
	1.	Nährmedium	Seite 10
	2.	Herkunft der Stämme	Seite 10
	3.	Materialentnahme	Seite 11
	4.	Haltung der Kulturen	Seite 11
	5.	Herstellung der Merfen ® - Verdünnung	Seite 11
	6.	Durchführung der Resistenz-bestimmung	Seite 11
	7.	Auswertung	Seite 12
C.		Ergebnisse	Seite 13
D.		Diskussion	Seite 17
E.		Zusammenfassung	Seite 20
F.		Literatur	Seite 21
G.		Lebenslauf	Seite 29

A. EINLEITUNG

Die Trichomoniasis urogenitalis (Tr.urg.), d.i. die Infektion oder Infestation (= Befall) des Urogenitaltraktes beider Geschlechter mit Trichomonas vaginalis (Tr.v.), am häufigsten sich manifestierend als Trichomonadenkolpitis bzw. Trichomonadenfluor, fand in den letzten Jahren zunehmendes Interesse. Auf den Symposien in Reims 1957 und in Montreal 1959 wurde Tr.v. als fakultativ pathogen und die Trichomoniasis urogenitalis als eine venerische Parasitose deklariert. BAUER (2)

Tr.v. gehört zur Klasse der Flagellaten und unterscheidet sich morphologisch, biologisch und immunologisch-serologisch eindeutig von den übrigen beim Menschen vorkommenden Trichomonasarten wie Tr. tenax im Mundbereich, Tr.hominis im Darmbereich sowie anderen drei- bzw. fünfgeißeligen Trichomonaden.

Tr.v. erreicht eine Größe von 7 - 30 μ, ist von runder bis ovaler Gestalt, besitzt am vorderen Körperende 4 freie, von Basalkörnern ausgehende Schlaggeißeln und eine die Hälfte bis zwei Drittel der Körperlänge messende, undulierende Membran.

Tr.v. kommt nur im Urogenitaltrakt des Menschen vor.

Die Übertragung von Tr.v. erfolgt zum größten Teil auf sexuellem Wege. Die Ausnahme bildet die Übertragung durch Schmierinfektion, die man bei Tr.v.-Infektionen bei Säuglingen, Kindern und Virgines annehmen muß. BAUER (1)

Eine genaue Inkubationszeit ist nicht bekannt. Sie scheint im Bereich von 4 bis 20 Tagen zu liegen. RÖCKL (2)

Bei der Frau stellt die Vagina die Hauptlokalisation der Tr.v.- Infektion dar. Weitere Lokalisationen sind die Urethra, die Harnblase, das Nierenbecken, die Bartholin' schen Drüsen, die Vulva, die Cervix und die Adnexen. RÖCKL (2)

Pathologische Erscheinungen wie Urethritis non gonorrhoica und Fluor genitalis können die Folge sein. Nach ELERT reagiert das Portioepithel auf eine Tr.v.-Infektion nicht selten mit Atypien und Leukoplakien, die nach Normalisierung der Scheidenflora ausheilen. ELERT hält eine Tr.v.- Infektion als Ursache einer weiblichen Sterilität für möglich, nachdem es in Fällen von sonst nicht erklärbarer Sterilität nach erfolgreicher Behandlung von Tr.v. zur Konzeption kam. Dieselbe Beobachtung machte auch BAUER (1961), der von zwei Fällen berichtet, in denen eine jahrelang bestehende Sterilitas matrimonii durch Behandlung der Tr.v.- infizierten Ehepaare behoben wurde.

DÖRING (1962), der 6 solcher Fälle beobachtete, konnte die von BAUER (1961) mitgeteilten Fälle bestätigen.

Beim Manne ist die Hauptlokalisation der Infektion die Urethra, in zweiter Linie die Prostata, sodann viel seltener das Praeputium, die Glans, die Blase, der Ureter, das Nierenbecken, die Samenblase und die Nebenhoden. BAUER (1)

Die pathologischen Erscheinungen manifestieren sich als Urethritis, die meist milde und chronisch verläuft und oft nicht bemerkt wird. Die Tatsache, daß sie völlig latent verlaufen kann, ist epidemiologisch von Bedeutung.

Die nicht allzuhäufige akute Form äußert sich mit einem dünnflüssig-schaumigen Sekret, begleitet von subjektiven Beschwerden wie Jucken, Kitzeln und Brennen im vorderen Urethralbereich. Seltener kommt es hierbei zu rein eitriger, gonorrhoeähnlicher oder schleimig-eitriger Sekretion.

Die Aszensionsfähigkeit von Tr.v. beim Mann in die Nebenhoden mit Auslösung einer Epididymitis zeigt die Gefährlichkeit einer Tr.v.- Infektion auch für den Mann auf. Die Folge kann sein: Haematospermie, Ejaculatio praecox, Potenzabnahme, Erektions- und Pollutionsschmerz, Sterilität, Venerophobie, Sexualneurasthenie usw.

Zur Diagnostik der Trichomonadeninfektion gewinnt man Sekret und Schleimhautgeschabsel und kann dann Tr.v. mittels der Untersuchung im Nativpräparat, der Spezialfärbung, z.B. May-Grünwald-Giemsa-Färbung oder mittels der kulturellen Technik nachweisen.

Zahlreiche Behandlungsmethoden, meist lokaler Art, wurden versucht, blieben jedoch unbefriedigend.

Von ANSEL und THIBAUT wurde über eine Heilung von Vaginitis, hervorgerufen durch Tr.v., mit einer einfachen wässerigen Lösung von aristolochia clementitis als Therapeutikum berichtet.

BREHM berichtet über bisherige Therapieversuche verschiedener Wirkungsprinzipien:
In der Volksmedizin wurde der Saft des Rettichs, des Meerrettichs, des Lauches und der Zwiebel angewandt.
An physikalischen Methoden kamen früher zur Geltung:
Spülung der Vagina mit 25%iger, heißer NA-Cl-Lösung, intravaginale UV-bestrahlung, Gerbung mit 10%igem, wässerigen Decoct von Rhizoma bistortae. Durch die letzte Methode wurden die Flagellaten einmal geschädigt, zum anderen wurde ihnen durch die Denaturierung des oberflächlichen Epithels der Nährboden entzogen.
Die Anwendung von Desinfizientien hat die Vernichtung der Trichomonaden ohne nachteilige Wirkung auf die Vaginalschleimhaut bzw. den Wirtsorganismus zum Ziel.
Hormone steigern die Abwehrkraft einer geschädigten oder atrophen Vaginalschleimhaut. Bei der Applikation von Antibiotika ist mit einer Begünstigung des Pilzwachstums zu rechnen.
Chemotherapeutika schädigen den Lactobacillus acidophilus (DÖDERLEIN) so sehr, daß der normale Schutzmechanismus der Vaginalschleimhaut in Mitleidenschaft gezogen wird.

Weitere Behandlungserfolge werden berichtet von RODDIE mit Dequadin, von DUNLOP, PHILIPP und WATT mit Tritheon (2-Acetylamino-5-nitro-thiazol), von WILLCOX mit Gyno-Sterosan (5:7 dichloro-8-hydroxyquinaldin), von DANEZIS und MARSELLOU mit Trichomycin und Nystatin, von CATTERALL mit Kaliumpermanganat (1: 8000), Quecksilberoxycyanid (1: 8000) und Dequalinchlorid (1: 10 000), von CAVIER mit 4,7-Phenanthrolin 5,6-Chinon, von SIBOULET mit α-thenoyl-amino-2-nitro-5-Thiazol. DUMONT hat mit Paromomycin, einem Filtratextrakt aus einem Streptomycesstamm, bis zu 85 % gute Erfolge.

ABUREL, ZERVOS, TITEA und PANA stellten immunologische und therapeutische Untersuchungen bei vaginaler Trichomoniasis an. Sie erbrachten den Beweis für die Bildung von Antikörpern im Organismus der durch diesen Parasiten infizierten Frauen. Örtliche Impfung mit einem aus einem Tr.v.-Stamm gewonnenen Antigen erwies sich als eine wirksame Therapie. JENEY und ZSOLNAI (1) untersuchten in vitro die trichomonastatische Wirkung verschiedener Verbindungen. Hierbei erwiesen sich folgende Mittel als besonders wirksam:

N-Hexadecyl-pyridinium-bromid, Malachitgrün, Merthiolat (Na-Äthylmercurithiosalicylat), Trypaflavin und Rivanol.

In einer anderen Versuchsreihe (2) wurde die trichomonastatische Wirkung von Hexamethylen-1,6-diamin-Derivaten untersucht und Poly - (1,8-diaza-undecan) hydrobromid und Poly - (1,8 diaza-10-hydroxy-undecan) hydrochlorid als besonders wirksam beschrieben.

In weiteren Versuchen (3) wurden organische Basen (bzw. ihre Salze), Arylarsinsäure-Derivate, semiorganische Quecksilberverbindungen und Antibiotika untersucht. Hierbei erwiesen sich folgende Mittel als wirksam:

Organische Basen:
1,3- Di (n-octyl-amino) - propan dihydro-bromid
3-n-Dodecyl-isothiuronium-jodid

N^1, N^5- Di-(4-chlor-phenyl) - diguanidin

N^1, N^5- Di-(4-aethoxy-phenyl) diguanidin hydrochlorid

Aryl-Arsinsäure-Derivate:

3-Acetylamino-4-hydroxy-phenyl-arseno-di- (thioglycolsäure)

4-Chlor-phenyl-arseno-di (thioglycolsäure)

Quecksilberverbindungen:

2-Chlor-mercuri-4-methyl-phenol

5-(2-Hydroxy-5-methyl-phenyl-mercuri) - thioglycolsäure

Mercuri-di- (thioglycolsäure)

Antibiotika:

Flavofungin, Primycin, Griseofulvin, Netropsin hydrochlorid.

In weiteren Mitteilungen berichtet JENEY (1964) über die gute therapeutische Wirkung von Dithiocarbaminsäure-Derivaten, von denen folgende am wirksamsten seien:
Na-Dimethyl-, Diäthyl-, Pyrrolidino- und Piperidino-dithio-carbamate, sowie die von ihnen stammenden Thiuran-disulfide.

Allen bisherigen Behandlungsergebnissen überlegen zeigt sich ein Präparat, das per os und lokal-vaginal appliziert werden kann und eine hohe Heilungsquote aufweist.
Es handelt sich um das Imidazolderivat Metronidazol (CLONT®).

RÖCKL und NASEMANN (1960) berichteten über das Imidazolderivat CLONT® mit seinen guten Behandlungsergebnissen bei Tr.v.

Bei einem Großteil der Patientinnen, die mit einer täglichen Dosis von 2x250mg (morgens und abends) behandelt wurden, konnte ab 4. Behandlungstag bereits Dauerheilung erzielt werden. RÖCKL (1)

BAUER (2) berichtet anhand eigener Ergebnisse der Chemotherapie der urogenitalen Trichomoniasis über Nebenerscheinungen und Versagerfälle des Präparates

Clont®: Eine der Nebenwirkungen stelle die offenbar vorhandene aber inkonstante leukotoxische Wirkung von Clont® (wie sie auch anderen N-haltigen Medikamenten innewohnt) dar, die zu einer Leukopenie führen kann.

Über die Behandlung von Schwangeren mit Clont® besteht nach BAUER noch keine Übereinstimmung, so daß in solchen Fällen Vorsicht am Platze ist.

Die Provokation einer Vaginal-Mykose in dem Sinne, daß eine latente Infektion nach Ausschalten der Trichomonaden manifest wird, hält BAUER für möglich, da eine Clont® - Therapie einen starken Eingriff in das Vaginal-Milieu bedeutet und Clont® keine antimykotische Wirkung zeigt.

Eine ein- oder mehrmalige Wiederholung der Clont®- Kur erscheint nach RÖCKL, BORELLI und HARDIECK nicht notwendig, eventuell sogar bedenklich wegen der inhibitorischen Wirkung von Clont® auf den Lactobacillus acidophilus (DÖDERLEIN).

Eine schädigende Wirkung auf die Spermiogenese durch Clont® erscheint nach BAUER wenig wahrscheinlich.

Der Prozentsatz der Beschwerden bzw. Nebenerscheinungen aller kontrollierten Behandelten beträgt nach BAUER (2) 38 %.

Die von BAUER selbst gemachten Beobachtungen von Nebenerscheinungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tab. 1. Beschwerden und Nebenerscheinungen bei 18 von 48 mit Clont® wegen urogenitaler Trichomoniasis behandelten Personen [1]. BAUER (2)

Beschwerden bzw. Erscheinungen	Männer	Frauen	Total [1]
Zungenbelag	2	1	3
Zungenbelag u.schlechter Geschmack	3	3	6
Appetit beeinträchtigt	1		1
Benommenheit, leicht, zeitweilig	2	1	3
"Nervosität", Aufregungszustände	1	1	2
"Rumoren im Magen"	1		1
Aufstoßen	1	1	2
Bauch- oder Magenschmerzen	1		1
Magenschmerzen und Erbrechen	1		1
Schwindel, geringfügig		2	2
Erbrechen		1	1
Blähungen	1	1	2
Kopfschmerzen	1		1
Abgespanntheit, Müdigkeit		1	1
Durchfall	1	1	2
Exanthem		1	1
	16 [1]	14 [1]	30 [1]

[1] Verschiedene Patienten gaben mehrere Beschwerden an.

RÖCKL, BORELLI und HARDIECK berichten über einen Mißerfolg der oralen Therapie mit Clont® bei einer Patientin mit Magenresektion. Die lokale Applikation von Clont® führte bei der Patientin jedoch zum Therapieerfolg.

Das Versagen der oralen Clont® - Therapie wird auf mangelnde oder fehlende Resorption von Clont® zurückgeführt.

PRAETORIUS vermutet als Ort der Behinderung der Medikamentenwirkung bei den Versagern die Vaginalschleimhaut selbst. Bei 3 von 5 nicht bei der ersten Applikation geheilten Frauen waren im Abstrich noch einzelne Trichomonaden vorhanden. In einem Fall blieb der massive Erregergehalt des Vaginalsekretes praktisch unbeeinflußt, obwohl der Urin sofort erregerfrei wurde und auch die Untersuchung des Blutserums eine völlig ausreichende Trichomonazidie ergab.

Über die Versager-Prozentsätze nach einer Clont ® - Kur gibt folgende Tabelle von BAUER Auskunft:

Tab. 2. Aufstellung über die Trichomoniasis-Chemotherapie anhand erfaßter Literatur. BAUER (2)

Stand vom Behandelt Total	Männer (peroral)	Frauen (lokal-vaginal)	Frauen peroral	Frauen (peroral + lokal) (="kombiniert")
April 1961 : 1063				
behandelt	131	39	657	236
auswertbar	131	39	657	236
Versager-Zahl+	1	17	102	16
Versager-%	0,8	43,6	15,5	6,7
Ende Juli 1961: 2256				
behandelt	296	52	1292	616
auswertbar	218	52	1075	474
Versager-Zahl+	5	22	151	26
Versager-%	2,3	42,3	14,0	5,4
Ende September 1961:2650				
behandelt	321	134	1547	648
auswertbar	238	134	1307	500
Versager-Zahl+	5	53	169	26
Versager-%	2,1	39,5	12,9	5,2

+Versager-Zahlen bzw. -Prozentsätze nach e i n e r Kur.

In Fällen von Unverträglichkeit, bei notwendiger Therapie während der Schwangerschaft, bei Clont ®-bedingter Leukopenie sowie bei Versagern durch Resorptionsstörung bzw. durch Behinderung der Medikamentenwirkung in der Vaginalschleimhaut erscheint es zweckmäßig, auf ein anderes Mittel mit lokaler Wirksamkeit zurückgreifen zu können. Als geeignetes Mittel bietet sich Phenylmercuriborat (Merfen ®, Zyma-Blaes-AG München) an.

Aus diesem Grunde lag der Zweck der vorliegenden Arbeit darin, die in vitro-Empfindlichkeit von Tr.v. anhand einer größeren Anzahl von Stämmen gegen Merfen ® zu prüfen.

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Nährmedien:

Verwendet wurde das flüssige Trichomonas-Nährmedium Nr. 2 der Firma OXOID, 4230 Wesel, welches folgende Zusammensetzung hat:

Verdauungsbrühe nach HARTLEY		1000 ml
Leberinfus (OXOID L 25)	18,0 g/	1000 ml
Pferdeserum (OXOID SR 35)		250 ml
Kalziumpanthotenat 0,5 %		1 ml
Dextrose	20,0 g/	1000 ml
Chloramphenicol	0,125 g/	1000 ml
pH 6,2		

Die Aufbewahrung des Nährmediums erfolgte bei 4° C. Für die Kulturen dienten sterile Fläschchen von ca. 5 ml Fassungsvermögen und 10 mm Durchmesser. Die Fläschchen wurden jeweils mit 3 ml des Nährmediums beschickt und vor der Beimpfung im Brutschrank auf 33° C erwärmt.

2. Herkunft der Stämme :

Die verwendeten Trichomonas-vaginalis-Stämme wurden von weiblichen Patienten mit Fluor genitalis in der Dermatologischen Klinik und in der Frauenklinik der Universität Würzburg gewonnen. [1]

[1] Für die freundliche Überlassung des Materials danke ich dem Direktor der Universitäts-Frauenklinik, Herrn Professor Dr. med. H. Schwalm, herzlich.

3. Materialentnahme:

Zur Gewinnung der Primärkulturen wurden jeweils 4 - 5 Ösen des Schabsels von der Vaginalwand entnommen, und zwar bei denjenigen Patientinnen, die mikroskopisch einen positiven Befund aufgewiesen hatten. Die kulturelle Ausbeute im Vergleich zum mikroskopisch positiven Befund betrug etwa 50 %.

4. Haltung der Kulturen :

Sämtliche Röhrchen wurden bei 33 ° C bebrütet. Zur Weiterzüchtung wurde jeweils ein Tropfen des mittels Pipette entnommenen Bodensatzes - teils nach Zentrifugation - überimpft und von einem zweiten Tropfen ein Nativpräparat angefertigt.

5. Herstellung der Merfen ® - Verdünnung:

Als Ausgangslösung gelangte Merfen ® in wässeriger Verdünnung 1 : 1000 zur Anwendung. [1]
Nach nochmaliger Verdünnung mit 0,85 %iger Na Cl-Lösung auf 1 : 10 000 wurde von letzterer Lösung eine geometrische Verdünnungsreihe mit dem Faktor 2 angelegt. Die Lösung der Verdünnungsreihe wurde bei 4 ° C aufbewahrt und vierzehntägig frisch hergestellt.

6. Durchführung der Resistenzbestimmung:

Die Bestimmungen wurden mit Tr.v. der Primärkultur nach 48-stündiger Inkubation bei 33 ° C durchgeführt.

[1] Der Firma Zyma-Blaes (München) sei auch an dieser Stelle für die bereitwillige Überlassung gedankt.

Sterile Röhrchen wurden mit 2,7 ml Nährmedium und je 1 Tropfen des abpipettierten Bodensatzes der Ausgangskultur beschickt und anschließend 0,3 ml der jeweiligen Merfen ®- Verdünnung zugesetzt.
Auf diese Weise ergab sich durch die zusätzliche 10-fache Verdünnung eine Verdünnungsreihe von 1 : 3,2768 Milliarden bis zu 1 : 100 000, entsprechend 0,0003 γ/ml bis 10 γ/ml. Zur Kontrolle diente ein Röhrchen, das mit 0,3 ml 0,85%iger Na Cl-Lösung beschickt wurde. Die Röhrchen wurden gut durchschüttelt und 48 Stunden bei 33 ° C bebrütet.

7. Auswertung :

In Nährmedien ohne Zusatz ist der Wachstumsgipfel von Trichomonas vaginalis im allgemeinen erst nach 48 Stunden erreicht.

Andererseits wurde in Röhrchen mit Merfen ® - Zusatz, die nach 2 Tagen keine lebenden Tr.v. erkennen ließen, auch zu späteren Zeitpunkten kein Wachstum von Trichomonas vaginalis beobachtet.

Aus diesen Gründen wurde die Auswertung stets nach 48 Stunden vorgenommen.

a) Mikroskopische Ablesung
Aus jedem Röhrchen wurde mittels einer Pipette ein Tropfen des Bodensatzes entnommen, ein Nativpräparat hergestellt und mikroskopisch im Hellfeld bei abgeblendetem Kondensator und bei einer 400fachen Vergrößerung untersucht.

Folgendes Schema diente der Beurteilung:

∅	Tr.v. im ganzen Präparat nicht nachweisbar
±	einzelne unbewegliche Tr.v. im ganzen Präparat
(+)	einzelne gut bewegliche Tr.v. im ganzen Präparat
+	1 - 3 gut bewegliche Tr.v. im Blickfeld
++	3 - 10 gut bewegliche Tr.v. im Blickfeld
+++	mehr als 10 gut bewegliche Tr.v. im Blickfeld

Die mit Ø und ± bezeichneten Präparate galten als negativ.

Das Anlegen von Subkulturen erbrachte keine anderen Befunde als die mikroskopische Auswertung.

b) Subkulturen

Zur Kontrolle des mikroskopischen Ableseergebnisses wurden von den ersten beiden mit ± bezeichneten Röhrchen Subkulturen angelegt.

c) Kontrolle

Falls das Ableseergebnis im Kontrollröhrchen negativ oder deutlich schwächer als im ersten positiven Röhrchen war, wurde der Versuch nicht gewertet.

C. ERGEBNISSE

Mit der oben beschriebenen Methodik wurde die in vitro-Empfindlichkeit von 40 Trichomonas vaginalis-Stämmen gegenüber Merfen ® geprüft.

Die Tabelle 1 gibt die dabei gewonnenen Ergebnisse von 40 verwertbaren Stämmen wieder.

Ein einziger Stamm wurde bereits bei 0,0024 γ Merfen ®/ ml gehemmt. Die Mehrzahl der Stämme wies eine Hemmkonzentration von 0,078 bis 0,625 γ/ ml auf.

Lediglich bei einem Stamm war eine Hemmung erst bei 1,25 γ / ml zu beobachten.

In Abb. 1 und 2 ist die graphische Darstellung der Ergebnisse wiedergegeben.

Tabelle 1 Merfen® - Empfindlichkeit von 40 Tr. v. - Stämmen

Verdünnung (1 : 10^n)	Merfen® - Konzentration	Bei der jeweiligen Konzentration gehemmte Stämme	Bis zur jeweiligen Konzentration gehemmte Stämme	
n	γ /ml	Zahl	Zahl	%
8,9	0,0012	0	0	0
8,6	0,0024	1	1	2,5
8,3	0,0048	0	1	2,5
8,0	0,0098	0	1	2,5
7,7	0,0195	1	2	5
7,4	0,039	1	3	7,5
7,1	0,0781	7	10	25,0
6,8	0,1562	7	17	42,5
6,5	0,3125	13	30	75,0
6,2	0,625	9	39	97,5
5,9	1,25	1	40	100
5,6	2,5	0	40	100

Abb. 1 Graphische Darstellung von 40 bei der jeweiligen Merfen®- Konzentration gehemmten Tr.v.-Stämmen

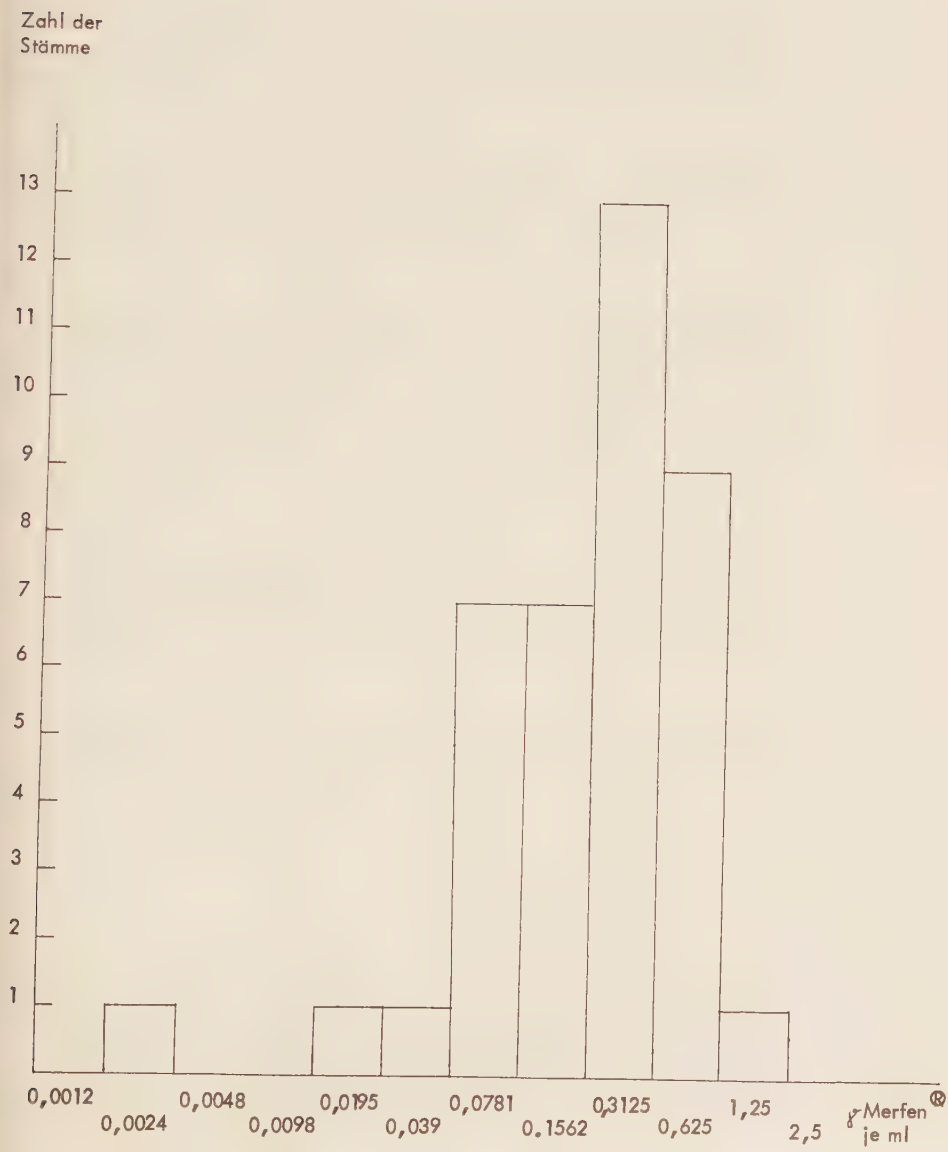
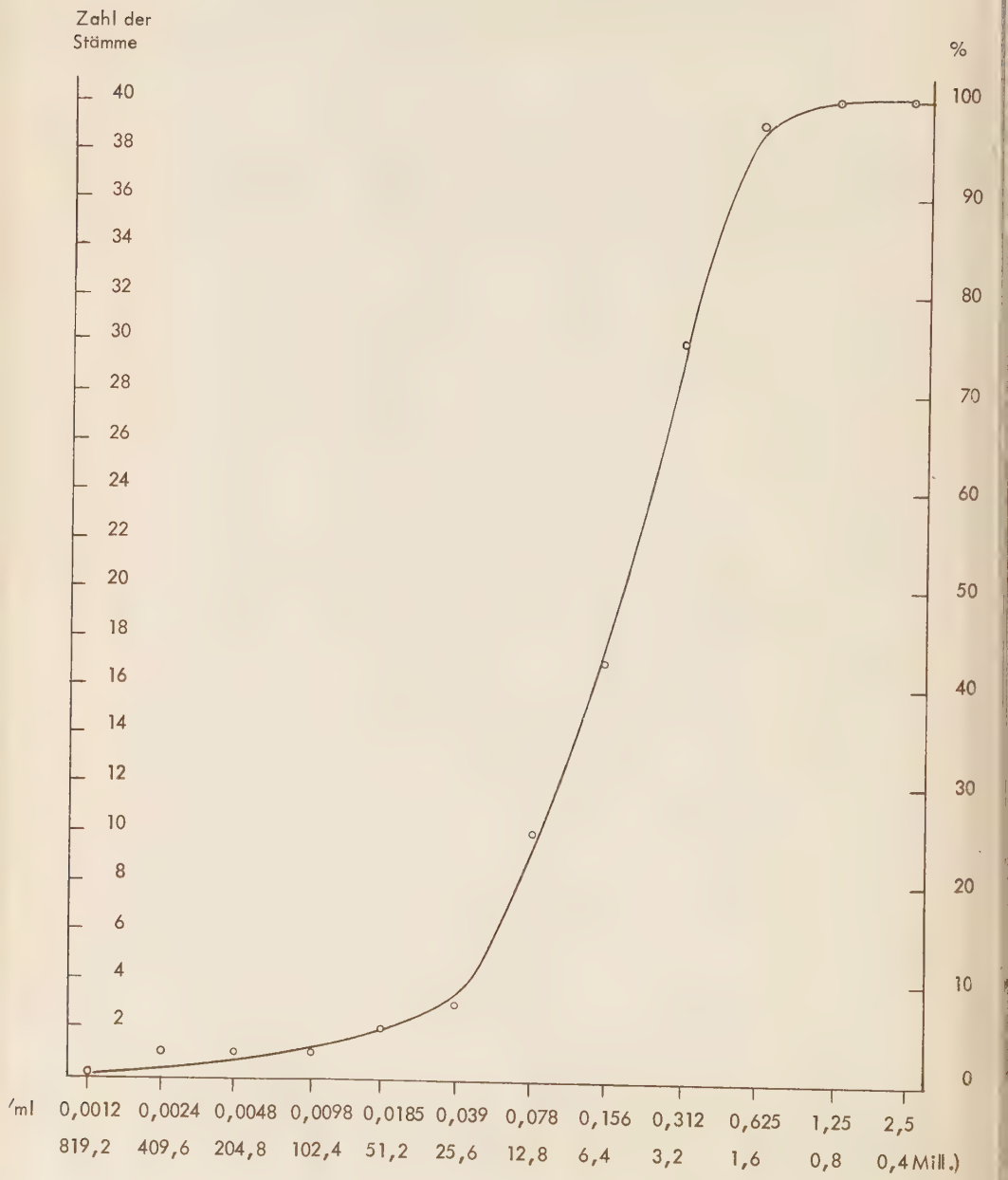


Abb. 2 Graphische Darstellung der gesamten, bis zur jeweiligen Konzentration total gehemmten Stämme (Summenhäufigkeit) in Prozent



D. DISKUSSION

Die eingangs in einzelnen Fällen erwähnte Clont ® - Unverträglichkeit und - Unwirksamkeit rechtfertigt trotz ausgezeichneter Wirkung von Clont ® die Suche nach einem anderen, gut wirksamen, lokalen, trichomonaziden Mittel.

Die bisher in in vitro - Versuchen erprobten trichomonaziden Mittel haben ihren Wirkungsbereich in deutlich niedrigeren Verdünnungsstufen als das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Merfen ®.

Nach RÖCKL und SCHRÖPL liegt die höchste Verdünnungsstufe von Clont ®, die noch eine trichomonazide Wirkung zeigt, bei 1 : 16 000 000 (0,0625 γ/ ml). Bei einer Konzentration von 2,0 γ/ ml konnten 90,4 %, bei einer Konzentration von 4,0 γ/ ml 99,0 % und erst bei einer Konzentration von 8,0 γ/ ml 100 % der Tr.v.- Stämme gehemmt werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß Merfen ® in einer Verdünnungsstufe von 1 : 409 600 000 (0,0024 γ/ ml) noch trichomonazide Wirkung besitzt. Bei einer Merfen ® - Konzentration von 0,625 γ/ ml konnten bereits 97,5 %, bei 1,25 γ/ ml 100 % der untersuchten Stämme gehemmt werden.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die durchgeführten in vitro- Versuche mit verschiedenen trichomonaziden bzw. - statischen Mitteln.

Tabelle 2 Literaturübersicht über die in vitro - Wirksamkeit verschiedener trichomonazider Mittel

Autoren	Mittel	wirksame Konzentration
JENEY und ZSOLNAI		
1960	Hexamethylen-1,6-diamin-Derivate	100 - 20 γ
1962	Organische Basen und ihre Salze	100 - 40 γ
	Aryl-Arsinsäure-Derivate und semiorganische Quecksilberverbindungen	100 - 2 γ
	Antibiotika	40 - 4 γ
SIBOULET		
1963	α -Thenoyl-Amino-2-nitro-5-thiazol	4 γ
RÖCKL und SCHRÖPL		
1963	Metronidazol	0,0625 γ - 8,0 γ
BÄR		
1971	Phenylmercuriborat	0,0024 γ - 1,25 γ

Bei Betrachtung der aufgeführten trichomonaziden bzw. trichomonastatischen Mittel wird deutlich, daß Merfen ® gegenüber Tr.v. die am stärksten trichomonazide Wirkung besitzt.

Für die Differenz der Ergebnisse spielen neben der Verschiedenheit der Mittel sicher auch die verschiedenen Nährmedien und die unterschiedliche Methodik eine Rolle.

RÖCKL und SCHRÖPL stellten zwischen der mikroskopischen und kulturellen Auswertung der Ergebnisse nicht unbeträchtliche Abweichungen fest und halten es für denkbar, daß die unbeweglichen Trichomonaden, die überimpft wurden, durch Metronidazol im Sinne einer Stase unbeweglich wurden und sich nun im metronidazolfreien Medium wieder zu vermehren beginnen.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Differenz zwischen dem mikroskopischen und kulturellen Ableseergebnis festgestellt werden. Da stets das erste mit ± bezeichnete Röhrchen, d.h. eine Kultur mit unbeweglichen Trichomonaden überimpft wurde und diese Subkultur negativ blieb, kann man annehmen, daß die Unbeweglichkeit der Trichomonaden durch Merfen ® im ersten negativen Röhrchen nicht nur durch eine Stase, wie es RÖCKL und SCHRÖPL für Metronidazol annehmen, bedingt ist, sondern daß Merfen ® wirklich trichomonazid wirksam ist. Die größere Empfindlichkeit von Tr.v. gegenüber Merfen ® würde diese Annahme unterstützen.

Die in vitro-Empfindlichkeit von Tr.v. gegen Merfen ® erlaubt keine Rückschlüsse auf den klinischen Heilerfolg. Nach orientierenden Versuchen entspricht der klinische Heilerfolg nicht den Erwartungen aus den in vitro - Versuchen. RÖCKL (3)

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die in vitro - Empfindlichkeit von 40 Tr.v. - Stämmen gegenüber Merfen® lag zwischen 0,0024 und 1,25 γ/ml (Verdünnung 1 : 409 600 000 bis 1 : 800 000).

25 % der Stämme wurden bereits bis 0,0781 γ/ml, 75 % bis 0,3125 γ/ml und 97,5 % bis 0,625 γ/ml total gehemmt. Ein Stamm konnte erst bei einer Konzentration von 1,25 γ/ml gehemmt werden.

Die Ergebnisse dieser nachgewiesenen Empfindlichkeit dürfen offenbar nicht ohne weiteres im Sinne einer auch klinisch vorhandenen gedeutet werden.

F. LITERATUR

ABUREL, E., ZERVOS, G., TITEA, V., PANA, S. :

Immunologische und therapeutische Untersuchungen bei vaginaler Trichomoniasis

Rum.Med.Rev. 4, 13 (1963)

ANSEL, M. und THIBAUT, M. :

Pflanzentherapie einer Vaginitis, hervorgerufen durch Trichomonas, mit Aristolochia clementitis.

Bull.Soc.Path.exot. 53, 34-40 (1960)

BAUER, H. : (1)

Gegenwartsfragen zur urogenitalen Trichomoniasis des Menschen, zugleich eine kritische Betrachtung des neueren Schrifttums

Z. Tropenmed.Parasit. 14, 86-95 (1963)

BAUER, H. : (2)

Zur modernen Chemotherapie der urogenitalen Trichomoniasis.

Geburtshilfe und Frauenheilk. 21, 12 (1961)

BAUER, H. : (3)

Les infestations à Trichomonas.

Z. Urol. 51, 200 (1958)

BAUER, H. : (4)

Zur Behandlung der urogenitalen Trichomoniasis bei Männern und Frauen mit "Bayer 5360 (Flagyl) ".

Zbl. Gynäk. 82, 1625 (1960)

BAUER, O. :

Behandlung der Trichomoniasis der Frau mit Clont ®.

Med. Klin. 56, 1051 (1961)

BREHM, H. :

Diagnose und Therapie der Trichomoniasis des Menschen.

Med. Welt (Stuttg.) 5, 241 (1963)

CATTERAL, R.D. :

Diagnose und Behandlung der männlichen Trichomonaden-Urethritis.

Brit. med. J. 5192, 113-115 (1960)

CAVIER, R. :

Beitrag zur Wirkung des 4,7 - Phenantrolin 5,6 - Chinon auf Trichomonas vaginalis.

Bull. Soc. Path. exot. 54, 830-835 (1961)

DANEZIS, J. und MARSELLOU, U. :

Fréquence de la coexistance du trichomonas avec le candida albicans.

Press. méd. 14, 519 (1960)

DÖRING, G.K. :

Die Trichomoniasis der Frau

Zbl. Gynäk. 84, 1362 (1962)

DUMONT, M. et al. :

Treatment of trichomonas vaginitis with Paromomycin.

Gynec. Prat. 15, 247-51 (1964)

DUNLOP, E.M.C., PHILIPP, E. und WATT, J. D. :

Orale Behandlung der Trichomonaden-vaginitis mit 2-Acethylamino-5-nitro-thiazol (Tritheon) .

Brit. J. vener. Der., 34, 57 (1958)

ELERT, R. :

Therapie bei einigen vaginalen und zervikalen Ursachen weiblicher Sterilität .

Therapiewoche 12, 279 (1962)

JENEY, E. :

Versuche zur chemotherapeutischen Beeinflussung der durch Trichomonas vaginalis

hervorgerufenen Infektion.

Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 193,
542 - 547 (1964)

-, und ZSOLNAI, T. : (1)

Versuche zur chemotherapeutischen Beeinflussung der durch Trichomonas vaginalis hervorgerufenen Infektion.

Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 171,
342 (1958)

-, und ZSOLNAI, T. : (2)

Versuche zur chemotherapeutischen Beeinflussung der durch Trichomonas vaginalis hervorgerufenen Infektion.

Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 180,
136 (1960)

-, und ZSOLNAI, T. : (3)

Versuche zur chemotherapeutischen Beeinflussung der durch Trichomonas vaginalis hervorgerufenen Infektion.

Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 187,
377 - 381 (1962)

KRAUS, A. :

Die Trichomoniasis urogenitalis in der täglichen Sprechstunde des Dermato-Venerologen.

Dermat. Wschr. 152, 97 (1966)

MARTIN, G. :

Trichomonas vaginalis victa est.

Ther. der Gegenwart 100, 257 (1961)

PANKOW, M. :

Moderne Chemotherapie der Trichomonadenkolpitis.

Zbl. Gynäk. 84, 458-461 (1962)

PETRU, M. :

Standardisierung der Trichomonas-vaginalis-Diagnose.

Angew. Parasit. 7, 78-81 (1966)

PRAETORIUS, M. :

Die Trichomoniasis in urologischer Sicht.

Med. Klin. 56, 1049 (1961)

PREISLER, O. :

Zur Therapie der Urogenitaltrichomonase.

Geburtshilfe und Frauenheilkunde
21, 798 (1961)

RODDIE, T.W. :

Klinische Auswertung der Behandlung vaginaler Infektionen mit Deaudair.

Med. J. Malaya 13, 171-172 (1958)

RÖCKL, H. : (1)

Vortrag Dtsch. Ges. für Gynäk., München (1960)

Arch. Gynäk. 195, 87 (1961)

-, : (2)

Die urogenitale Trichomoniasis des Menschen und ihre Therapie.

Fortschr. prakt. Dermat. und Venerol. 4, 64 (1962)

-, : (3)

Persönliche Mitteilung

-, BORELLI, S. und HARDIECK, L. :

Behandlungsergebnisse mit dem Imidazolderivat CLONT ® bei der Trichomoniasis des Menschen.

Dtsch. med. Wschr. 86, 1130 (1961)

-, und NASEMANN, Th. :

Bericht vom ersten Kanadischen Symposion über die nicht gonorrhoische Urethritis und menschliche Trichomoniasis am 21. und 22. Sept. 1959 in Montreal.

Hautarzt 11, 188 (1960)

-, und SCHRÖPL, F. :

Die in vitro - Empfindlichkeit von Trichomonas vaginalis gegen Metronidazol.

Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 149, 126-138 (1963)

SCHMIDT, F. :

Effects and side-effects of "Klion" in the management of female trichomoniasis.

Z. Aerztl. Fortbild. 61, 817-9 (1967)

SIBOULET, A. :

Urogenitale Syndrome durch Trichomonas vaginalis und Candida albicans.

(Behandlungsergebnisse mit α -thenoyl-amino-2-nitro-5-Thiazol)

Press. méd. 56, 2779 (1963)

WALTHER, H. :

Symptomatologie und Therapie der Trichomoniasis bei Frau und Mann.

Die Therapiewoche 16, 214-215 (1966)

WILLCOX, R. :

Behandlung der vaginalen Trichomoniasis mit Gyno-Sterosan.

Brit. J. vener. Dis. 35, 35-37 (1959)

Mein besonderer Dank gilt Frau Privatdozentin Dr. med. Eva Müller für die Überlassung dieses Themas, die hilfreiche Unterstützung während der Bearbeitung und für die Übernahme des Referates.

Herm Direktor Professor Dr. med. H. Röckl möchte ich für die freundliche Überlassung des Materials und für die Übernahme des Korreferates danken.

LEBENSLAUF

Am 23.10.1941 wurde ich als Sohn des Tierarztes Alexander Bär und seiner Ehefrau Klara, geb. Ollenberger, in Luksenburg / Ukraine geboren.

Nach der Flucht aus der Ukraine besuchte ich von 1947 bis 1953 die Volksschule in Koberg / Schleswig-Holstein und in Stühlingen / Baden, anschließend das Heinrich-Suso-Gymnasium in Konstanz und legte hier 1962 die Reifeprüfung ab.

Nach zweijähriger Dienstzeit in der Bundeswehr begann ich im Sommersemester 1964 das Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg und legte im Dezember 1970 die Ärztliche Prüfung mit Erfolg ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation selbständig angefertigt, dabei keine anderen Hilfsmittel als die im Literaturverzeichnis genannten benutzt, alle aus dem Literaturverzeichnis ganz oder annähernd entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht und einzeln auch die Fundstellen nachgewiesen habe.

Weiterhin versichere ich ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation noch keiner anderen Fakultät vorgelegt habe mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben.

Würzburg, 19. Januar 1972 Alexander Bär

Schnelldruck-Böhler, 87 Würzburg, Seilerstr. 10

Schnelldruck-Böhler, 87 Würzburg, Seilerstr. 10